

ВПЛИВ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В НА БІОСИНТЕЗ НІКОТИНАМІДНИХ КОФЕРМЕНТІВ У ТКАНИНАХ МИШЕЙ

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

²Одеський державний медичний університет

Вступ

Загальновідомим є факт, що вітаміни в організмі взаємодіють один з одним [1; 2]. Причому це досить чітко простежується на різних рівнях — як на дії кожного з них (депонування, протеїдизація, біосинтез коферментних форм, обмін, виведення з організму), так і при виконанні ними специфічних функцій [2–5].

Важливо відмітити, що характер цієї взаємодії може бути різним залежно від величини введених в організм доз, їх співвідношення, способу введення, а також стану організму [3; 6–9]. Це може бути синергізм, конкуренція і навіть антагонізм. Проте і досі конкретні механізми цієї взаємодії у більшості випадків залишаються нез'ясованими. Крім того, ми вважаємо, що таких механізмів досить багато, діють вони всі одночасно, але внесок того чи іншого або кількох у конкретних ситуаціях може стати найбільшим, чи навіть вирішальним. А інші механізми відходять на задній план і помічаються меншою мірою.

У зв'язку з цим **метою** даної роботи стало дослідження впливу різних доз вітаміну В1 та його комбінацій з іншими вітамінами групи В на біосинтез нікотинамідних коферментів у деяких тканинах мишей.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на статевозрілих мишах лінії F₁ (СВА х Black) масою 18–20 г. Вітаміни

та їх суміші вводили тваринам внутрішньом'язово об'ємом 0,2 мл водного розчину.

Дане дослідження складалось із двох частин. У першій мишам вводили нікотинамід (НА) разом із вітаміном В1. При цьому було використано два варіанти. У першому НА вводили дозою 20 мг/кг маси тварин разом із різними дозами (від 1 до 24 мг/кг) тіаміну (В1). У другому варіанті доза НА була більшою — 80 мг/кг, більшими були і дози тіаміну — від 8 до 96 мг/кг. Через 3 год мишей брали у дослід і в їх печінці вимірювали концентрації окиснених форм нікотинамідних коферментів — суму НАД + НАДФ, а також відновлених — суму НАДН + НАДФН.

У другій частині досліджень тваринам вводили як сам НА, так і його комбінацію з іншими вітамінами групи В у вигляді 3-, 4-, 5- і 6-компонентних комплексів. Причому у ролі контролю були інтактні тварини з внутрішньом'язовими ін'єкціями розчинів СаСl₂, пантотенової кислоти (ПК) і 4-фосфопантотенату (ФПК). Такий вибір пояснюється тим, що препарати ПК і ФПК — це кальцієві солі. Було також цікаво порівняти ПК і ФПК, оскільки останній є попередником, більш близьким до коферменту ацилювання (CoA), а за деякими даними, — і транспортною формою вітаміну В3 (ПК), яка перерозподіляється з печінки в інші органи і тканини. Вітаміни в усіх варіантах вводили у таких дозах: В1 — 6 мг/кг, рибофлавінмононуклеотид (ФМН)

— 2 мг/кг, НА — 20 мг/кг, ПК — 25 мг/кг, піридоксин (В6) — 5 мг/кг, ліпоєва кислота (ЛК) — 2 мг/кг маси тварин. Доза ФПК була еквімолярною до ПК (тобто 34,25 мг/кг). Доза СаСl₂ дорівнювала половині еквімолярної (тобто 7,03 мг/кг), оскільки ПК одновалентна, а кальцій — двовалентний. Причому внутрішньом'язове введення 0,07%-го розчину СаСl₂ такою дозою не спричинювало будь-яких побічних ефектів. Дози препаратів та їх співвідношення були рекомендовані нами раніше [2]. Мишей брали у дослід через 0,5; 3 та 24 год після ін'єкцій. У їх печінці та крові вимірювали вміст окиснених форм нікотинамідних коферментів — суму НАД + НАДФ, а також відновлених — суму НАДН + НАДФН.

Для визначення окиснених і відновлених форм нікотинамідних коферментів використовували метод, розроблений Каденцовою [10]. Принцип його полягає у вимірюванні флуоресценції нікотинамідних коферментів, що виникає після додавання ацетону до кислотних і лужних екстрактів із тканин.

Результати оцінювали за загальноприйнятим t-критерієм Стьюдента [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати, наведені у табл. 1, свідчать, що тіамін і при індивідуальному введенні тваринам стимулює утворення нікотинамідних коферментів, особливо відновлених, з ендогенних ресурсів вітаміну РР. Причому ефект цей помітно зрос-



**Вміст різних форм нікотинамідних коферментів (мкг/г тканини)
у печінці мишей через 3 год після ін'єкції їм по 20 і 80 мкг/кг нікотинамідну
у поєднанні з різними дозами вітаміну В₁, n=8**

Контроль (фізіол. р-н)	В ₁ (2 мг/кг)	НА (20 мг/кг) + В ₁ (мг/кг)							В ₁ (8 мг/кг)	НА (80 мг/кг) + В ₁ (мг/кг)					
		0	1	2	4	8	16	24		0	8	16	24	48	96
Окиснені форми (НАД + НАДФ)															
370±33	383±17	465± ±23	500± ±37*	520± ±26*	480± ±21	397± ±27	397± ±23	390± ±19	420±26	547± ±39*	577± ±31*	663± ±36*	604± ±32*	555± ±26*	541± ±31*
Відновлені форми (НАДН + НАДФН)															
401±31	417±22	487± ±31	507± ±33	519± ±29	467± ±19	417± ±29	396± ±22	421± ±20	487±31	566± ±29*	619± ±37*	697± ±40*	630± ±27*	582± ±24*	560± ±30*
Сума коферментних форм															
771±64	800±39	952± ±54	1007± ±20	1039± ±59	947± ±40	864± ±56	793± ±45	811± 39	907±57	1113± ±68	1196± ±68	1360± ±76	1234± ±59	1137± ±50	1101± ±61

Примітка. * — різниця з контролем вірогідна (P<0,05).

тає при підвищенні дози В₁ від 2 до 8 мг/кг. Вітамін В₁ ще більше підсилює також і здатність НА підвищувати рівень коферментних форм нікотинамідної кислоти у разі сумісного введення цих вітамінів. Проте результат був максимальним при певних співвідношеннях між НА і В₁, а саме 10 : 2 при дозі НА 20 мг/кг і 10 : 4 — при більш високій дозі у 80 мг/кг. При подальшому зростанні дози В₁ ефект значно слабшав або навіть міняв знак, тобто інтенсивність утворення коферментних

форм вітаміну РР ставала меншою, ніж навіть зовсім без В₁ (див. табл. 1 — доза В₁ дорівнювала нулю).

Таким чином, перша серія дослідів (НА + різні дози тіаміну) показала, що пошук оптимальних співвідношень між вітамінами становить досить непросте завдання. Продовження таких досліджень щодо інших вітамінів та їх комбінацій було виконано нами вже у динаміці. Між вітамінними препаратами НА і В₁ було встановлено середнє співвідношення з

наведених, за даними табл. 1, тобто 20 і 6 мг/кг (або 10 : 3).

Як бачимо із даних табл. 2 і 3, ін'єкції СаСl₂ незначно та невірогідно підвищували вміст обох форм нікотинамідних коферментів і у крові, і в печінці. У крові тварин не спричинював помітних змін обох показників і ПК, лише через 3 год вірогідно (на 18,5 %) збільшувався, порівняно з контролем, вміст окиснених коферментів. Така ж дія спостерігалась і для ФПК, але вона була помітно сильнішою, особливо через 3 год (окиснені

Таблиця 2

**Вміст різних форм нікотинамідних коферментів (мкг/г тканини)
у печінці мишей за різний час після ін'єкції їм вітамінних
і полівітамінних препаратів, n=7**

Час, год	Контроль I (інтактні)	Контроль II (СаСl ₂)	ПК	ФПК	НА	В ₁ + ФМН + НА	В ₁ + ФМН + НА + В ₆	ПК + В ₁ + ФМН + НА + ЛК	ПК + В ₁ + ФМН + НА + В ₆ + ЛК
Окиснені форми (НАД + НАДФ)									
0,5	374±15	380±16	390±29	415±34	426±21	396±14	420±21	438±26	429±33*
3	376±17	394±11	383±31	437±31	466±27*	482±29*	503±33*	518±37*	532±33*
24	377±18	377±17	380±23	385±21	414±20	439±26	430±27	451±39	467±30
Відновлені форми (НАДН + НАДФН)									
0,5	405±17	421±26	420±31	482±33	495±27*	504±31*	537±31*	602±47*	603±31*
3	407±23	431±39	390±30	501±27*	497±39	555±35*	596±24*	679±44*	691±47*
24	404±29	408±22	400±29	417±28	420±31	462±27	450±29	473±33	510±45
Сума коферментних форм									
0,5	779±46	801±55	810±44	897±34	921±69	900±42	857±36	1040±49*	1032±39*
3	783±54	825±66	773±30	918±41	963±47*	1037±70*	1099±42*	1197±54*	1223±54*
24	781±30	785±49	780±22	802±29	834±48	901±55	820±39	924±32*	977±40*

Примітка. У табл. 2 і 3: * — різниця з контролем вірогідна (P<0,05).



**Вміст різних форм нікотинамідних коферментів (мкг/г тканини)
у крові мишей за різний час після ін'єкції їм вітамінних
і полівітамінних препаратів, n=7**

Час, год	Контроль I (інтактні)	Контроль II (CaCl ₂)	ПК	ФПК	НА	В1 + ФМН + НА	В1 + ФМН + НА + В6	ПК + В1 + ФМН + НА + ЛК	ПК + В1 + ФМН + НА + В6 + ЛК
Окиснені форми (НАД + НАДФ)									
0,5	52,9±2,5	55,2±3,1	47,7±2,3	57,2±2,8	61,2±2,5	70,9±4,4*	73,0±2,9*	75,2±5,5*	79,5±6,6*
3	51,7±3,3	58,2±4,3	61,3±3,7*	67,9±3,1*	72,9±5,3*	75,7±4,2*	78,1±3,3*	86,5±7,1*	91,4±6,3*
24	52,2±5,1	52,1±2,7	54,4±2,7	55,7±3,3	58,4±3,9	79,5±3,7*	68,1±2,5*	72,0±4,9*	77,2±4,7*
Відновлені форми (НАДН + НАДФН)									
0,5	32,3±0,9	34,2±3,8	31,1±1,1	38,2±2,2	40,3±2,6	41,7±2,6	40,6±1,6	47,6±2,1	49,4±2,3
3	32,4±1,7	37,2±1,6	34,4±2,1	42,9±3,1	43,4±2,1*	45,9±2,9	48,3±1,9	55,9±2,3	58,2±2,2
24	31,7±1,6	34,5±1,9	29,3±0,9	35,7±2,0	37,0±1,4	40,0±2,3	41,1±1,8	46,7±2,0	48,0±2,5
Сума коферментних форм									
0,5	85,2±3,7	89,4±4,0	88,8±3,7	95,4±4,4	101,4±4,8*	112,6±5,4*	116,6±5,4*	122,8±5,9*	128,9±6,9*
3	84,1±3,6	95,4±4,1	95,7±4,1	110,8±5,1*	116,3±5,6*	121,6±6,0*	126,4±5,2*	142,4±6,4*	149,6±6,7*
24	83,9±3,2	86,6±3,9	83,7±3,8	91,4±4,5	95,4±5,0	110,5±5,2*	109,2±4,3*	108,7±6,0*	115,2±5,8*

форми зросли на 31,3 %, а відновлені — на 32,4 %). Зрозуміло, що дія ПК і ФПК при їх індивідуальному введенні на рівень нікотинамідних коферментів базується на тому, що вони взаємодіють із вітаміном РР, який вже є в організмі, тобто мобілізують його ендogenous ресурси.

Ін'єкції тваринам НА спричинювали суттєве (особливо через 3 і 24 год) підвищення рівня окиснених і дещо менше — відновлених форм нікотинамідних коферментів як у крові, так і в печінці. При цьому ефект був найбільшим через 3 год. Ще сильніша дія притаманна полівітамінним комплексам, причому ефект поступово зростав у міру збільшення кількості вітамінів у них: у печінці збільшення сягало через 3 год 40 % для окиснених і 50 % — для відновлених форм. У крові закономірності були приблизно такими ж. Але необхідно зазначити: ступінь цього приросту показників при збільшенні кількості компонентів зменшувався, так що різниця дії між п'яти- і шестикомпонентними комплексами вже зникла або ставала невірогідною. Але все ж характерною особливістю дії поліві-

тамінних комплексів була більша тривалість ефекту.

Зазначимо також, що у печінці (див. табл. 3), на відміну від крові, дещо більш високим був вміст відновлених форм коферментів, а саме він більшою мірою зростав після введення НА і полівітамінних препаратів. При цьому ступінь дії усіх препаратів, що вивчалися, і їх комплексів був не набагато вищим у цьому органі, ніж у крові.

У цілому, за даними наших досліджень, можна зазначити, що при поєднанні вітаміну РР (у нас нікотинамід) з іншими вітамінами даної групи можна підвищити його здатність збільшувати приріст вмісту коферментних форм (особливо окиснених у крові та відновлених у печінці) майже вдвічі. При цьому використані дози 6-компонентного препарату вже близькі до межі цих можливостей.

Таким чином, взаємодія між вітамінами — дуже цікава, хоча і складна для досліджень проблема. Раніше, на прикладі комбінації різних доз вітамінів В1 і ліпоєвої кислоти, було показано існування оптимальних співвідношень між ними для всмоктування кожного з них у шлунково-кишковому тракті собак

[12]. Було вказано також і на один із можливих механізмів такої взаємодії (вплив на активність Na⁺, K⁺-АТФази слизових оболонок тонкого кишечника) [13]. Можна зробити припущення, що в організмі існує кілька рівнів контролю (всмоктування, проникнення через біомембрану, транспорт, депонування, біосинтез коферментних форм, взаємодія з апоферментами, метаболізм, виведення з організму і т. ін.), які покликані встановлювати і підтримувати оптимальне співвідношення між вмістом коферментів при різній забезпеченості вітамінами. Це здається досить імовірним, оскільки мова йде про речовини досить значної біологічної активності та значення.

Висновки

1. Вітаміни В1 і В3 (ПК) у використаних дозах здатні підвищувати вміст нікотинамідних коферментів в органах тварин.

2. Між вітаміном В1 і нікотинамідом існує оптимальне співвідношення щодо біосинтезу нікотинамідних коферментів в органах мишей, яке мало залежить від дози НА.

3. Сполучення НА з іншими вітамінами групи В (В1, ФМН, В3,



В6, ЛК) дозволяє значно підвищувати здатність НА перетворюватись у відповідні коферменти.

4. Ефективність вітамінних комплексів зростає у міру збільшення кількості компонентів у них, але у 5–6-компонентних уже досягає межі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Терруан Т. Взаимодействие витаминов / Т. Терруан. — М. : Мир, 1969. — 245 с.

2. Карпов Л. М. Реалізація специфічної активності функціонально зв'язаних вітамінів групи В, їх похідних і комплексів за різних станів організму : дис. ... д-ра біол. наук : 14.00.25 / Карпов Леонід Михайлович. — Одеса, 1994. — 505 с.

3. Островский Ю. М. Общие подходы к изучению межвитаминных взаимоотношений / Ю. М. Островский // Межвитаминные взаимоотношения : материалы 3-го Гродненского симпозиума, 1975 г. : тезисы докл. — Гродно, 1975. — С. 121-122.

4. Дія вітамінного комплексу на показники енергетики в тканинах щурів різного віку / Н. В. Полтавцева, Т. В. Васильєва, Л. М. Карпов [та ін.] // Віс-

ник Одеського державного університету ім. І. І. Мечникова. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 30-34.

5. Анісімов В. Ю. Вміст загальних макроергічних фосфатів у тканинах щурів після введення вітамінної суміші та антибіотиків / В. Ю. Анісімов // Там же. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 7-10.

6. Розанов А. Я. Биохимическое обоснование комплексного применения витаминов, коферментных дегидрогеназ α -кетокислот / А. Я. Розанов, Л. М. Карпов // Метаболические эффекты недостаточности функционально связанных В-витаминов ; под ред. Ю. М. Островского. — Минск, 1987. — Гл. 5. — С. 248-255.

7. Оптимальные соотношения некоторых витаминов группы В при их введении в организм животных / Л. М. Карпов, Л. Г. Савлущинская, В. Г. Савчук [и др.] // Клиническая витаминология : Всесоюз. конф., 18–20 июля 1991 г. : тезисы докл. — М., 1991. — С. 286-287.

8. Влияние витаминно-антиоксидантных комплексов на содержание некоторых витаминов в различных органах крыс, подвергшихся рентгеновскому облучению / А. К. Будняк, А. В. Сорокин, Л. М. Карпов [и др.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 1999. — № 4. — С. 36-38.

9. К 20-летию Чернобыльской аварии. Изучение витаминного статуса и обеспеченности микро- и макроэлементами отдельных групп людей в различные периоды времени после аварии на ЧАЭС / В. Б. Спиричев, Г. В. Донченко, Н. В. Блажевич [и др.] // Український біохімічний журнал. — 2006. — Т. 78, № 2. — С. 5-26.

10. Определение N_1 -метилникотинамида и никотиновых коферментов в биологических средах флуоресцентным методом / О. А. Коденцова, А. А. Вражинская, Т. Г. Сокольников [и др.] // Вопросы питания. — 1992. — Т. 51, № 2. — С. 62-67.

11. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон ; пер. с англ. Ю. Данилова. — М. : Практика, 1999. — 459 с.

12. Карпов Л. М. Взаимодействие липоевой кислоты и тиамин при всасывании в тонком кишечнике собак / Л. М. Карпов, А. Я. Розанов, Р. О. Файтельберг // Физиологический журнал. — 1985. — Т. 31, № 6. — С. 750-753.

13. Карпов Л. М. Роль Na^+ , K^+ -АТФазы во взаимоотношениях тиамин и липоевой кислоты при всасывании, происходящем в желудочно-кишечном тракте / Л. М. Карпов // Там же. — 1989. — Т. 35, № 2. — С. 51-57.

УДК 616.8-009.15/.009.3:615.015.2

О. В. Макаренко

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ БРОМОКРИПТИНУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ ЗА УМОВ КАТАЛЕПСІЇ ТА ТРЕМОРУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Сьогодні до найпоширеніших хвороб в Україні належать неврологічні захворювання, розповсюдженість яких в останні роки, на жаль, значно зростає. Хвороба Паркінсона (ХП) і синдром паркінсонізму є чи не найпоширенішою формою рухової патології людини, що уражає більше 1 % популяції людей віком від 60 років [1]. Нами проаналізовані основні напрямки фармакотерапії ХП залежно від клінічних форм, а саме —

акінетико-ригідної, змішаної та паркінсонічного тремору [2]. На основі проведеного аналізу встановлено, що на початкових стадіях ХП провідна роль як засобам монотерапії належить агоністам дофамінових рецепторів (наприклад бромокриптину), яким притаманна здатність стимулювати дофамінові рецептори у головному мозку, виявляючи при цьому вибірково дію на їхні різні підтипи. Фармакологічний ефект цих засобів

реалізується «в обхід» дегенерованих нігостріальних нейронів і не пов'язаний з перетворенням леводопи на дофамін [3].

Відомо, що клінічна картина ХП складається, в основному, з рухових, вегетативних сенсорних і психічних розладів. На наш погляд, у лікаря-невролога труднощі можуть виникнути при яскраво виражених сенсорних порушеннях (больовому синдромі) на фоні різних клі-

